

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 août 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/58450 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/454, 45/06, A61P 25/34

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00356

(22) Date de dépôt international : 7 février 2001 (07.02.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/01682 9 février 2000 (09.02.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BLAN-
CHARD, Jean, Charles [FR/FR]; 107, avenue de
Paris, F-94160 Saint Mandé (FR). MENARD, François
[FR/FR]; 53, rue du Four, F-75006 Paris (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 25 avril 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES DESIGNED TO
FACILITATE SMOKING CESSATION

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOIDES CENTRAUX POUR LA PRE-
PARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR FACILITER L'ARRET DE LA CONSOMMATION DE TABAC

(57) Abstract: The invention concerns the use of N-piperidino-5-(chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-car-
boxamide to facilitate smoking cessation.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation du N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-méthylpyrazole-3-
carboxamide, pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

WO 01/58450 A3

21052
#33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

P R 01/00356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/454 A61K45/06 A61P25/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | WO 98 32441 A (SANOFI SA ;MARUANI JEANNE (FR); SOUBRIE PHILIPPE (FR)) 30 July 1998 (1998-07-30) abstract page 1, line 1 -page 3, line 3; claims 1,3,9,11,19-33; examples 5,6 | 1-8 |
| P, Y | WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 August 2000 (2000-08-10) The whole document, in particular page 11, lines 7-17 ; page 12, lines 12-20 ; claims 1, 12 -/-- | 1-8 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents.

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2001

Date of mailing of the international search report

14/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Classification No.

PC1/FR 01/00356

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | KOBAYASHI H ET AL: "Recent progress in the neurotoxicology of natural drugs associated with dependence or addiction, their endogenous agonists and receptors." JOURNAL OF TOXICOLOGICAL SCIENCES, (1999 FEB) 24 (1) 1-16. REF: 96, XP000952313 the whole document --- | 1,2 |
| A | EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) cited in the application the whole document --- | 1-8 |
| A | F. RODRIGUEZ DE FONSECA ET AL.: "Cannabinoid receptor antagonist SR141716A decreases operant ethanol self administration in rats exposed to ethanol-vapor chambers" ZHONGGUO YAOLI XUEBAO, vol. 20, no. 12, 1999, pages 1109-1114, XP000952383 the whole document --- | 1-8 |
| X | GJ MOLDÉRINGS ET AL.: "Presynaptic imidazoline receptors mediate inhibition of noradrenaline release from sympathetic nerves in rat blood vessels" FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 12, no. 4, 1998, pages 388-397, XP001041056 page 389, right-hand column, paragraph 3 page 391, right-hand column, last paragraph; figures 4,7 ----- | 3,6 |

Continuation of Box I.2

Claims 2-8 of the present application concern compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "compound useful for facilitating smoking cessation and/or useful in the treatment of nicotine dependence and/or in the treatment of nicotine-related withdrawal symptoms", "(partial) nicotinic agonist", "monoamine oxidase inhibitor".

The claims cover all the compounds exhibiting said characteristics or properties, whereas the application provides a support basis as defined by PCT Article 6 for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims are lacking in support basis as defined by PCT Article 6 and the application is lacking in disclosure as defined by PCT Article 5 to such an extent that it is not possible to carry out any meaningful search on the whole spectrum covered by the claims. Notwithstanding the reasons mentioned above, the claims also lack clarity. Indeed, there has been an attempt to define the compounds by their pharmacological properties. In the present case, the lack of clarity is likewise such that it is not possible to carry out any meaningful search on the whole spectrum covered by the claims.

Consequently, the search was carried out only for those parts of the claims whereof the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely the compounds structurally identified at page 2, namely nicotine, doxepin, nortriptyline, bupropion, clonidine and bupropion, taking due consideration of the general concept underlying the invention.

Claim which has been completely searched: 1

Claims which have been incompletely searched: 2-8

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, in respect of which no search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

International Application No

PC1/FR 01/00356

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9832441 | A | 30-07-1998 | FR 2758723 A1 | 31-07-1998 |
| | | | AU 6219398 A | 18-08-1998 |
| | | | BR 9806801 A | 16-05-2000 |
| | | | EE 9900304 A | 15-02-2000 |
| | | | EP 0969835 A1 | 12-01-2000 |
| | | | WO 9832441 A1 | 30-07-1998 |
| | | | HR 980042 A1 | 31-10-1998 |
| | | | JP 2001501971 T | 13-02-2001 |
| | | | LV 12354 A | 20-10-1999 |
| | | | LV 12354 B | 20-02-2000 |
| | | | NO 993634 A | 27-09-1999 |
| | | | SK 99799 A3 | 12-06-2000 |
| | | | TR 9901721 T2 | 21-10-1999 |
| | | | ZA 9800691 A | 05-08-1998 |
| WO 0046209 | A | 10-08-2000 | FR 2789078 A1 | 04-08-2000 |
| | | | FR 2789079 A1 | 04-08-2000 |
| | | | AU 2298900 A | 25-08-2000 |
| | | | BR 0007895 A | 30-10-2001 |
| | | | EP 1150961 A1 | 07-11-2001 |
| | | | WO 0046209 A1 | 10-08-2000 |
| EP 0656354 | A | 07-06-1995 | FR 2713224 A1 | 09-06-1995 |
| | | | FR 2713225 A1 | 09-06-1995 |
| | | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | | AU 685518 B2 | 22-01-1998 |
| | | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | | BR 1100984 A3 | 14-03-2000 |
| | | | CA 2136893 A1 | 21-06-1995 |
| | | | CN 1110968 A ,B | 01-11-1995 |
| | | | CZ 9403016 A3 | 14-06-1995 |
| | | | DE 69403614 D1 | 10-07-1997 |
| | | | DE 69403614 T2 | 22-01-1998 |
| | | | DK 656354 T3 | 29-12-1997 |
| | | | EP 0656354 A1 | 07-06-1995 |
| | | | ES 2105575 T3 | 16-10-1997 |
| | | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | | GR 3024470 T3 | 28-11-1997 |
| | | | HK 1000599 A1 | 09-04-1998 |
| | | | HU 71498 A2 | 28-11-1995 |
| | | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | | JP 3137222 B2 | 19-02-2001 |
| | | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | | JP 2001026541 A | 30-01-2001 |
| | | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | | PL 306067 A1 | 12-06-1995 |
| | | | RU 2141479 C1 | 20-11-1999 |
| | | | SG 68570 A1 | 20-06-2000 |
| | | | SI 656354 T1 | 31-10-1997 |
| | | | US 5624941 A | 29-04-1997 |
| | | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Internationale No
PC 01/00356A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/454 A61K45/06 A61P25/34

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| Y | WO 98 32441 A (SANOFI SA ;MARUANI JEANNE (FR); SOUBRIE PHILIPPE (FR)) 30 juillet 1998 (1998-07-30) abrégé page 1, ligne 1 -page 3, ligne 3; revendications 1,3,9,11,19-33; exemples 5,6 --- | 1-8 |
| P, Y. | WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 août 2000 (2000-08-10) le document en entier, en particulier page 11, lignes 7-17; page 12, lignes 12-20; revendications 1,12 --- -/-- | 1-8 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/12/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der de l'Internationale No

PCI/FR 01/00356

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A | KOBAYASHI H ET AL: "Recent progress in the neurotoxicology of natural drugs associated with dependence or addiction, their endogenous agonists and receptors." JOURNAL OF TOXICOLOGICAL SCIENCES, (1999 FEB) 24 (1) 1-16. REF: 96, XP000952313 le document en entier --- | 1,2 |
| A | EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) cité dans la demande le document en entier --- | 1-8 |
| A | F. RODRIGUEZ DE FONSECA ET AL.: "Cannabinoid receptor antagonist SR141716A decreases operant ethanol self administration in rats exposed to ethanol-vapor chambers" ZHONGGUO YAOLI XUEBAO, vol. 20, no. 12, 1999, pages 1109-1114, XP000952383 le document en entier --- | 1-8 |
| X | GJ MOLDERINGS ET AL.: "Presynaptic imidazoline receptors mediate inhibition of noradrenaline release from sympathetic nerves in rat blood vessels" FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 12, no. 4, 1998, pages 388-397, XP001041056 page 389, colonne de droite, alinéa 3 page 391, colonne de droite, dernier alinéa; figures 4,7 ----- | 3,6 |

SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 2-8 présentes ont trait à des composés définis en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir "composé utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, et/ou utile dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes de sevrage à la nicotine", "agoniste nicotinique (partiel)", "inhibiteur de monoamine oxydase".

Les revendications couvrent tous les composés présentant ces caractéristiques ou propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir les composés par leur propriétés pharmacologiques. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés structurellement identifiés page 2, à savoir la nicotine, la doxépine, la nortriptyline, la buspirone, la clonidine et le bupropion, en tenant dûment compte de l'idée générale sur laquelle repose l'invention.

Revendication ayant fait l'objet d'une recherche complète: 1

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète: 2-8

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Der de Nationale No

PC1/FR 01/00356

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9832441 | A | 30-07-1998 | FR 2758723 A1 | 31-07-1998 |
| | | | AU 6219398 A | 18-08-1998 |
| | | | BR 9806801 A | 16-05-2000 |
| | | | EE 9900304 A | 15-02-2000 |
| | | | EP 0969835 A1 | 12-01-2000 |
| | | | WO 9832441 A1 | 30-07-1998 |
| | | | HR 980042 A1 | 31-10-1998 |
| | | | JP 2001501971 T | 13-02-2001 |
| | | | LV 12354 A | 20-10-1999 |
| | | | LV 12354 B | 20-02-2000 |
| | | | NO 993634 A | 27-09-1999 |
| | | | SK 99799 A3 | 12-06-2000 |
| | | | TR 9901721 T2 | 21-10-1999 |
| | | | ZA 9800691 A | 05-08-1998 |
| WO 0046209 | A | 10-08-2000 | FR 2789078 A1 | 04-08-2000 |
| | | | FR 2789079 A1 | 04-08-2000 |
| | | | AU 2298900 A | 25-08-2000 |
| | | | BR 0007895 A | 30-10-2001 |
| | | | EP 1150961 A1 | 07-11-2001 |
| | | | WO 0046209 A1 | 10-08-2000 |
| EP 0656354 | A | 07-06-1995 | FR 2713224 A1 | 09-06-1995 |
| | | | FR 2713225 A1 | 09-06-1995 |
| | | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | | AU 685518 B2 | 22-01-1998 |
| | | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | | BR 1100984 A3 | 14-03-2000 |
| | | | CA 2136893 A1 | 21-06-1995 |
| | | | CN 1110968 A , B | 01-11-1995 |
| | | | CZ 9403016 A3 | 14-06-1995 |
| | | | DE 69403614 D1 | 10-07-1997 |
| | | | DE 69403614 T2 | 22-01-1998 |
| | | | DK 656354 T3 | 29-12-1997 |
| | | | EP 0656354 A1 | 07-06-1995 |
| | | | ES 2105575 T3 | 16-10-1997 |
| | | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | | GR 3024470 T3 | 28-11-1997 |
| | | | HK 1000599 A1 | 09-04-1998 |
| | | | HU 71498 A2 | 28-11-1995 |
| | | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | | JP 3137222 B2 | 19-02-2001 |
| | | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | | JP 2001026541 A | 30-01-2001 |
| | | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | | PL 306067 A1 | 12-06-1995 |
| | | | RU 2141479 C1 | 20-11-1999 |
| | | | SG 68570 A1 | 20-06-2000 |
| | | | SI 656354 T1 | 31-10-1997 |
| | | | US 5624941 A | 29-04-1997 |
| | | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 août 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/58450 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/454, A61P 25/34

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00356

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 7 février 2001 (07.02.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
00/01682 9 février 2000 (09.02.2000) FR

Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BLAN-
CHARD, Jean, Charles [FR/FR]; 107, avenue de
Paris, F-94160 Saint Mandé (FR). MENARD, François
[FR/FR]; 53, rue du Four, F-75006 Paris (FR).



WO 01/58450 A2

(54) Title: USE OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES DESIGNED TO
FACILITATE SMOKING CESSATION

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PRE-
PARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR FACILITER L'ARRÊT DE LA CONSOMMATION DE TABAC

(57) Abstract: The invention concerns the use of N-piperidino-5-(chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-car-
boxamide to facilitate smoking cessation.

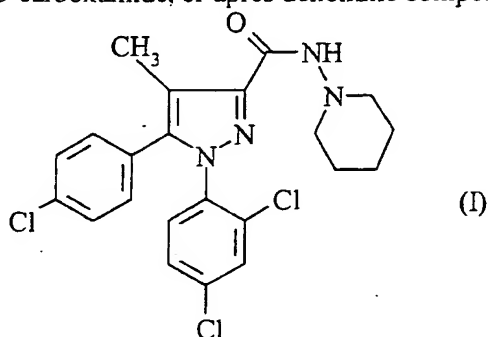
(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation du N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-méthylpyrazole-3-
carboxamide, pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX
CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS
UTILES POUR FACILITER L'ARRET DE LA CONSOMMATION DE TABAC.

5 La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux dits récepteurs CB₁. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB₁ pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

10 Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande européenne EP-576 357, qui décrit des dérivés du pyrazole, et la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane.

Plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, de formule :



15 ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs centraux CB₁.

20 Il est décrit que le composé A et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs centraux aux cannabinoïdes peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit, notamment en tant qu'anorexigène, et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes. De plus, la demande internationale WO99/00119 divulgue l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux pour traiter les troubles de l'appétence, c'est-à-dire réguler les désirs de
25 consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

On a maintenant trouvé que le composé A, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats permettent de faciliter l'arrêt de la consommation de tabac,

qu'ils sont utiles dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.

Ainsi, l'administration du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou solvats, permet d'observer chez des consommateurs de nicotine tels que les fumeurs de tabac, une abstinence tabagique totale ou partielle de façon précoce ou retardée. De plus, les symptômes du sevrage à la nicotine sont très sensiblement atténués voire supprimés, et la prise de poids consécutive à l'arrêt de la consommation tabagique est réduite ou inexistante.

Selon un des ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.

Selon la présente invention, on peut également utiliser le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, en association avec un autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.

Par exemple le composé A peut être associé

- à la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel, ou bien
- à un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO),
- ou à tout autre principe actif ayant démontré une efficacité pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, par exemple un antidépresseur tel que le bupropion, la doxépine, la nortriptyline ou un anxiolytique tel que la buspirone, ou bien la clonidine.

Pour son utilisation en tant que médicament, le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, seul ou en association avec un autre principe actif, doit être formulé en composition pharmaceutique.

Ainsi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un autre principe actif, l'autre principe actif étant un composé utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, et/ou utile dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine. Ledit autre principe actif étant préférentiellement choisi parmi :

- la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel, ou bien

- un inhibiteur de monoamine oxidase (TMAO),

- ou tout autre principe actif ayant démontré son efficacité pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, par exemple un antidépresseur tel que le bupropion, la doxépine, la nortriptyline ou un anxiolytique tel que la buspirone, ou bien la clonidine.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les
10 formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules, les gommes à mâcher et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration locale, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou
15 intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 5 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois
20 par jour.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode
25 d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au(x) principe(s) actif(s) micronisé(s) ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut
30 enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les
35 principes actifs avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

10 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

15 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

25 Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

30 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

35 De façon préférentielle, le composé A est administré par la voie orale, en une prise unique par jour.

Selon un autre aspect de l'invention, le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

5 On entend par "utilisation simultanée" l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

10 On entend par "utilisation étalée dans le temps" l'administration successive, du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte.

15 Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.

20 Les formes pharmaceutiques, comprenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention soit l'association des deux composés, qui peuvent être mises en œuvre dans les différents types d'utilisations décrites ci-dessus, peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

25 Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même voie d'administration ou à une voie d'administration différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc).

30 L'invention concerne donc également une trousse pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac contenant le composé A et un autre principe actif facilitant l'arrêt de la consommation de tabac dans laquelle ledit composé A et ledit principe actif sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents, et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps. Ledit principe actif est préférentiellement choisi parmi :

- la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel, ou bien
- un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO),

- ou tout autre principe actif ayant démontré une efficacité pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, par exemple un antidépresseur tel que le bupropion, la doxépine, la nortriptyline ou un anxiolytique tel que la buspirone, ou bien la clonidine.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac qui consiste à administrer à un consommateur de nicotine une quantité thérapeutiquement efficace du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Les effets du composé A ont été étudiés chez le rat sur un modèle prédictif des effets sur la dépendance envers la nicotine : l'autoadministration de nicotine selon W.T. Corrigan and al. Psychopharmacology, 1989, 99, 473-478.

Le composé A, administré à la dose de 0,3 mg/kg et 1 mg/kg diminue de façon statistiquement significative le nombre d'injections de nicotine, chez des rats qui ont appris à s'autoadministrer de la nicotine par voie intraveineuse.

Ainsi, on a constaté les effets positifs du composé A sur ces 2 modèles.

Une étude en double aveugle a été réalisée avec des sujets fumant plus de 15 cigarettes par jour et montrant des symptômes de dépendance à la nicotine. Les patients reçoivent 40 mg du composé A par jour pendant 10 semaines dont 2 semaines avant le début de la période d'abstinence tabagique. On observe dans le groupe traité un taux d'abstinence plus important que dans le groupe recevant un placebo, notamment lors des 4 dernières semaines de traitement. L'abstinence tabagique est confirmée par la mesure hebdomadaire des taux de monoxide de carbone expiré et de cotinine plasmatique.

EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de composé A.

| | | |
|----|---|----------|
| | Composé A micronisé | 5,00 mg |
| 25 | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 99,33 mg |
| | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg |
| 30 | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |
| | | <hr/> |
| | Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à | 170 mg |

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de composé A.

| | | |
|----|---|----------|
| | Composé A micronisé | 10,00 mg |
| | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 94,33 mg |
| 5 | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg |
| | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |
| 10 | | |
| | Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à | 170 mg |

EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de composé A.

| | | |
|----|---|----------|
| | Composé A micronisé | 20,00 mg |
| 15 | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 84,33 mg |
| | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée | 8,50 mg |
| 20 | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |
| | | |
| | Pour une gélule blanc opaque remplie à | 170 mg |

EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de composé A.

| | | |
|----|-----------------------------------|-----------|
| 25 | Composé A micronisé | 10,00 mg |
| | Amidon de maïs | 50,00 mg |
| | Lactose monohydrate 200 mesh | 211,50 mg |
| | Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP | 9,00 mg |
| 30 | Carboxyméthylamidon sodique | 15,00 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 1,50 mg |
| | Stéarate de magnésium | 3,00 mg |
| | Eau purifiée : Q.S. | |
| 35 | Pour un comprimé terminé à | 300 mg |

EXEMPLE 5 : comprimé dosé a 30 mg de composé A.

| | | |
|----|--|--------------|
| | Composé A micronisé | 30,00 mg |
| | Amidon de maïs | 80,00 mg |
| | Lactose monohydrate 200 mesh | 252,00 mg |
| 5 | Povidone K 30 | 12,00 mg |
| | Carboxyméthylcellulose sodique réticulée | 20,00 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 2,00 mg |
| | Stéarate de magnésium | 4,00 mg |
| | Eau purifiée : Q.S. | |
| 10 | Pour un comprimé terminé à | <hr/> 400 mg |

REVENDICATIONS

1. Utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
5 ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.
2. Utilisation selon la revendication 1 du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels
10 pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvats en association avec un autre principe actif, dans laquelle l'autre principe actif est utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac et/ou utile dans le traitement de la dépendance nicotinique et/ou utile dans le traitement du sevrage à la nicotine.
3. Composition pharmaceutique contenant en association le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses
15 sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un autre principe actif dans laquelle l'autre principe actif est utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, et/ou utile dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes de sevrage à la nicotine.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un
20 de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un
25 de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un inhibiteur de monoamine oxydase.
6. Trousse pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-
30 carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un autre principe actif facilitant l'arrêt de la consommation de tabac dans laquelle le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
ou un de leurs solvats et ledit principe actif sont dans des compartiments distincts
35 et dans des conditionnements semblables ou différents et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

7. Trousse selon la revendication 6 contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel
- 5 8. Trousse selon la revendication 6 contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un inhibiteur de la monoamine oxidase.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)